

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—156418

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/70  
// C 07 H 19/04識別記号  
ADU庁内整理番号  
6675—4C  
7252—4C⑭ 公開 昭和57年(1982)9月27日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

## ⑮ 制癌剤

⑯ 特願 昭56—41109  
⑰ 出願 昭56(1981)3月19日  
⑱ 発明者 吉田登  
大阪市東淀川区東淡路1丁目5番3—618号⑲ 発明者 中村誠  
宝塚市壳布2丁目14番7号  
⑳ 発明者 萩野重男  
西宮市餽岩町5—30—202  
㉑ 出願人 住友化学工業株式会社  
大阪市東区北浜5丁目15番地  
㉒ 代理人 弁理士 木村勝哉

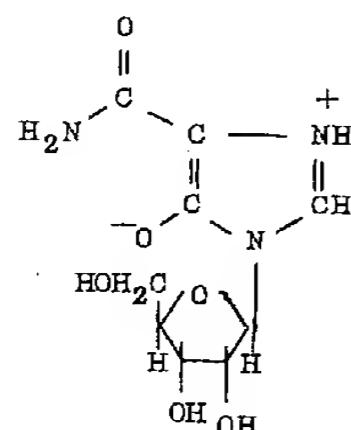
## 明細書

## 1. 発明の名称

制癌剤

## 2. 特許請求の範囲

下記式で示されるダカルバモイルー／／-β-D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその塩を主成分とする制癌剤。



## 3. 発明の詳細な説明

この発明は、ダカルバモイルー／／-β-D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその塩を主成分とする制癌剤に関する。

本発明化合物は、ヌクレオタイド抗生物質ブ

レティニンとして公知のものであり、例えばジャーナル・オブ・アンティビオティクス (J. Antibiotics) 27巻、775ページ (1974年) 記載の方法によって醸酵生産され、また薬学雑誌 (Chem. Pharm. Bull.) 23巻、245ページ (1975年) 記載の方法によって化学合成もされ得る。

ダカルバモイルー／／-β-D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは、抗性物質としての活性は限定的であり、むしろ免疫抑制作用物質として機能することが見い出されており、その他の生物活性としてL-5178Y細胞毒性が知られているにすぎず、それが有意な制癌作用を有することは全く知られていなかったが、当該発明者らは各種実験腫瘍、例えばエリッヒ癌、マウス白血病P388、ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン26などを用いて該化合物の制癌活性を詳細に検討し、投与方法の工夫により、該化合物に著しい制癌作用があり、さらには骨髄抑制作用等を検討し、多くの汎用制癌剤に見られる骨髄抑制という副作用が該化

合物にはきわめて微弱であることを証明し、該化合物が臨床的にきわめて有用な制癌剤であることを初めて見い出した。

なお、本化合物は水に易溶であり、各種剤型変換の可能性を有しており、毒性も弱く、腹腔内投与のみならず静脈内投与、経口投与によって各種実験腫瘍に対し、広い用量域で制癌作用のあることが当該発明者らによって証明され、制癌剤として優れた特性を有するものである。

以下、本発合物の制癌作用、毒性等を示す。

#### (1) 制癌作用

本化合物の各種実験腫瘍に対する制癌作用を応用薬理4巻(1970年)、521ページおよびキャンサー・トリートメント・レポート(Cancer Treatment Report)3巻パート3(1972年)、1ページに記載された方法に準拠して調べた。

結果を表-1、2に示す。

表-1 マウスエールリッヒ癌に対する制癌効果

投与量 (mg/kg/day)	投与方法	投与スケジュール	延命率(T/C %)
100	経口投与	Day 0より /日/回、9日間	>130
50	"	"	125

表-1からわかるように該化合物は腹腔内1回投与あるいは腹腔内9日間連続投与では全く制癌効果を示さないが、Day 0のみに3時間毎8回の極端な腹腔内頻回投与を行うだけで、あるいは9日間の連続経口投与を行うことにより、著しい延命効果をもたらすことが見い出された。また、表-2からわかるように経口投与により同系腫瘍であるマウス白血病P388に対し有意な延命効果が見られた。

このような経口投与あるいは頻回投与による制癌活性の増強は、エールリッヒ癌、マウス白血病P388のみならず、ザルコーマ180、皮下型ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン26などにおいても認められ、該化合物の制癌活性が投与経路および投与スケジュールに著し

表-1 腹水型マウスエールリッヒ癌に対する延命効果

/回当り投与量 (mg/kg)	投与方法	投与スケジュール	1) 延命率 (T/C %) 2)
800	腹腔内投与	Day 1のみ/回	99
400	"	"	91
200	"	"	98
88	"	Day 0より /日/回、9日間	99
44	"	"	103
22	"	"	99
100	"	Day 1のみ/回 3時間毎8回	>188
50	"	"	129
25	"	"	139
400	経口投与	Day 0より /日/回、9日間	毒性により全死
200	"	"	54
100	"	"	179
50	"	"	147
25	"	"	126

注 1) Day 0<sup>3)</sup>にマウス/匹当り $10^6$ 個のエールリッヒ癌細胞を腹腔内に移植し、24時間後(Day 1)より治療を開始

2) (薬剤投与群平均生存日数/対照群平均生存日数) × 100 %

3) Day 0は腫瘍移植日、Day 1は腫瘍移植翌日を示す。

#### (3)

#### (4)

く依存していることが判明した訳であり、これらの知見をもとに該発明者らは本発明を完成了。

すなわち従来単なる連日腹腔内投与では、制癌効果が発現し得なかったカルバモイルー/-β-D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトを経口投与とするか、あるいは頻回持続投与とするかにより各種実験腫瘍に対し有意な制癌活性を発現せしめることに成功したのである。

さらに各種実験腫瘍の試験管内細胞増殖における該化合物の増殖抑制効果を調べたところ、表-3のとおりであり、該化合物がきわめて低濃度で腫瘍細胞に対し直接的に作用することを証明した。

表-3 各種実験腫瘍に対する細胞増殖阻害効果

腫瘍細胞	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1)</sup>
エールリッヒ癌	$3.5 \times 10^{-4}$
マウス白血病P388	$2 \times 10^{-3}$
ザルコーマ180	$1.5 \times 10^{-3}$

注 1) 5% CO<sub>2</sub>、37°C、48時間培養後の50%増殖阻止濃度を示す。

#### (5)

## (2) 急性毒性

使用動物；マウス ICR-JCL 系、雄、  
体重 2.2 ~ 2.5 g (n = 6)  
但し、動物は薬剤投与後 9 日間観察した。  
結果を表-4 に示す。

表-4 マウスに対する急性毒性

投与経路	LD <sub>50</sub> 値
経口投与	> 5000 mg/kg
腹腔内注射	> 5000 mg/kg
静脈内注射	> 1500 mg/kg

## (3) 骨髓抑制作用

健康な ICR-JCL 系マウス（雄、体重 2.2 ~ 2.5 g）に對し、該化合物を 500 mg/kg となるよう経口および腹腔内注射により投与し、経日的にマウス（1 群 3 匹）を屠殺し、大腿骨中の有機細胞数を計測したが、投与直後に一過性の僅かな細胞数の抑制が見られたのみであり、数日後には無処置マウスとほぼ同数の骨髓細胞が認められるまでに完全に復帰し、該化合物による骨髓細胞への影響はほとんど

## (7)

適当な休薬期間を設け、持続投与を続けることにより、連日一定量投与を継続する場合よりも宿主に対する障害度が低く、かつ著しい制癌効果を各種腫瘍に対して示す特性が見い出された。

また、本剤は従来化学治療が困難とされた固型癌に対し、上記のような強力な効果を發揮し、なおかつ経口投与可能な制癌剤が少い現状において、上記のように経口投与によってもすぐれた制癌効果を示すものであり、きわめて有用かつ画期的な制癌剤として、人癌の治療にも用いられ得る。

本剤は静脈内注射、皮下注射、経口等の方法で投与され、成人の治療に用いられる場合の投与量は、投与経路および投与回数により異なるが通常 / 日 0.5 ~ 1.0 g の範囲が望ましい。

本発明の  $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは遊離の形でも水溶性にすぐれており、したがって剤型変換の可能性が大きく、任意慣用の方法で投与用に調製することができる。

見られなかった。

なお、対照として  $\alpha$ -メルカブトブリン (60 mg/kg、腹腔内注射) 投与マウスでは、投与後 1 週間を経過しても無処理マウスの 50% 以下の骨髓細胞しか認められず、薬剤の影響から完全に復帰する為には投与後約 4 週間の休薬期間が必要であった。

以上の実験例から明らかのように本発明の  $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは、例え  $\alpha$ -エルリッヒ癌のような異系腫瘍のみならず、マウス白血病 P 388、ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン 26 などの従来難治性とされている同系腫瘍に対しても、経口投与あるいは頻回持続投与といった投与方法の工夫により、強力な制癌作用を示し、また急性毒性試験等から解るよう非常に安全性が高く、さらには汎用の制癌剤の多くが有する骨髓抑制作用がきわめて軽微であり、長期使用に際しても副作用の出現の恐れが少い、きわめて優れた制癌剤である。本剤は

## (8)

従って、この発明は人体用医薬として好適な、少なくとも本発明化合物またはその製薬上許容し得る塩を含有する製剤組成物を包含するものである。このような組成物は任意所要の製薬用担体あるいは賦形剤により、慣用の方法で使用に供される。

この組成物は胃腸管からの吸収に好適な形態で提供されるのが望ましい。経口投与用の錠剤およびカプセルは一定量投与形態であり、結合剤例え  $\alpha$ -シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカントまたはポリビニルビロリドン、賦形薬例え  $\alpha$ -乳糖、砂糖、とうもろこし澱粉、りん酸カルシウム、ソルビットまたはグリシン、潤滑剤例えステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩壊剤例え馬鈴薯澱粉あるいは許容し得る湿潤剤例えラウリル硫酸ナトリウムのような賦形剤を含有していてもよい。錠剤は当業界で周知の方法でコーティングしてもよく、必要に応じて着色剤、矯味剤などを加えること

ができる。経口用液体製剤は水性または油性懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤その他であってもよく、あるいは使用する前に水または他のビヒクルで再溶解させる乾燥生成物であってもよい。

このような液体製剤は普通に用いられる添加剤例えば懸濁化剤例えばソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂、乳化剤例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアゴム、非水性ビヒクル例えばアーモンド油、分別ココナット油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール、防腐剤例えば $\alpha$ -ハイドロキシ安息香酸メチル、 $\alpha$ -ハイドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸、場合によっては色素、香料を含有してもよい。

注射用組成物は一定投与量アンプルあるいは

( / / )

#### 製剤例 / 注射剤

滅菌 $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト250 mgを含有するようにバイアルに無菌的に分配し、密封して水分およびバクテリアを除去した。使用前にリドカイン0.5%注射液2 mlを添加して注射剤とする。

#### 製剤例 2 注射剤

滅菌 $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト塩酸塩250 mgを含有するようにバイアルに無菌的に分配し、密封して水分およびバクテリアを除去した。使用前にリドカイン0.5%注射液2 mlを添加して注射剤とする。

#### 製剤例 3

1 . $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト	250 mg
2 . マンニット	200 mg
3 . 馬鈴薯でんぶん	47 mg
4 . ステアリン酸マグネシウム	3 mg

( / 3 )

添加防腐剤、適当な溶解補助剤と共に多投与量容器中に提供される。組成物は懸濁液、溶液、油性または水性ビヒクル中の乳液のような形態であってもよく、懸濁化剤、安定化剤および(または)分散剤のような処方剤を含んでいてよい。一方、活性成分は使用する前に適当なビヒクル例えば発熱物質不含の滅菌した水で再溶解させる粉末であってもよい。

これら組成物およびその可溶性塩は投与方法により0.1%以上、好ましくは10~60%の活性物質を含有することができる。組成物が一定投与量からなる場合には、50~2000 mgの活性成分を含有するのが好ましい。

本発明の $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトを静脈内投与する場合には、遊離形のままあるいは該化合物を塩の形、例えば塩酸塩とするのが好ましい。

この発明の製剤例をいくつかあげる。

( / 2 )

1および2を混合し、3を10%でんぶん糊として加えて粒状化した。この粒子を60メッシュ(B.B.)ふるいを通して一定の重量とし、1/6メッシュ(B.B.)のふるいでふるった。次にこの粒子を4と混合してなめらかにし、7/16"パンチで圧縮して各錠500 mgの錠剤とした。

#### 製剤例 4 坐 剤

1 . $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト	500 mg
2 . タンニン酸	30 mg
3 . ロートエキス	20 mg
4 . イクタモール	200 mg
5 . アミノ安息香酸エチル	100 mg
6 . カカオ脂	1500 mg

1~5と1/3量の6を研和して坐剤塊とし、次に2/3量の6を熔融したもの(30~35°C)を加え、かきませながら放冷固化する直前、粘稠となった時速やかに坐剤型に注入して冷却した。型からとり出した坐剤に直ちに

タルク末を散布し、うすい硫酸紙またはバラ  
フィン紙あるいはスズ箔で包装した。これら  
の他本剤は任意慣用の方法により軟膏、舌下  
錠などの形にも製剤し得る。

( / 5 完 )

**DERWENT-ACC-NO: 1982-94144E**

**DERWENT-WEEK: 198244**

**COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD**

**TITLE: Antitumoural agents contain nucleotide antibiotic bredinin**

**INVENTOR: NAKAMURA M; OGINO S ; YOSHIDA N**

**PATENT-ASSIGNEE: SUMITOMO CHEM CO LTD[SUMO]**

**PRIORITY-DATA: 1981JP-041109 (March 19, 1981)**

**PATENT-FAMILY:**

<b>PUB-NO</b>	<b>PUB-DATE</b>	<b>LANGUAGE</b>
JP 57156418 A	September 27, 1982	JA

**APPLICATION-DATA:**

<b>PUB-NO</b>	<b>APPL-DESCRIPTOR</b>	<b>APPL-NO</b>	<b>APPL-DATE</b>
JP 57156418A	N/A	1981JP-041109	March 19, 1981

**INT-CL-CURRENT:**

<b>TYPE</b>	<b>IPC DATE</b>
CIPP	C07H19/052 20060101
CIPS	A61K31/70 20060101
CIPS	A61K31/7042 20060101

CIPS	A61K31/7052 20060101
CIPS	A61K31/7056 20060101
CIPS	A61P35/00 20060101
CIPS	C07H19/04 20060101

**ABSTRACTED-PUB-NO: JP 57156418 A**

**BASIC-ABSTRACT:**

**Antitumural agents contain nucleotide antibiotic bredinin (i.e. 4-carbamoyl-1-beta-D -ribofuranosylimidazo-5-oleate) or its salts.**

**Bredinin is active against various experimental tumours such as Ehrlich tumour, mouse leukemia P388, Lewis lung cancer, and mouse colon cancer 26 with very slight inhibition to the bone-marrow. For example, the rate (T/C%) of increase of life-span against Ehrlich ascite tumour in mice was 99% at a dose of 800 mg/kg a day, 91% at 400 mg/kg and 98% at 200 mg/kg in i.p. administration, and 54% at 200 mg/kg for 9 days, 179% at 100 mg/kg, 147% at 50 mg/kg and 126% at 25 mg/kg in oral admin.**

<b>TITLE-TERMS:</b>	<b>ANTITUMOUR AGENT CONTAIN NUCLEOTIDE ANTIBIOTIC BREDININ</b>
<b>ADDL-INDEXING- TERMS:</b>	<b>CARBAMOYL RIBOFURANOSYL IMIDAZO OLEATE</b>

**DERWENT-CLASS: B03**

**CPI-CODES: B02-B; B12-D02; B12-G05; B12-G07;**

**CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M2 \*01\* Fragmentation  
Code F011 F012 F013 F014 F015 F019  
F113 F522 H2 H211 H4 H403 H422 H481 H8  
J0 J011 J3 J311 J5 J521 K0 L8 L812 L821  
L834 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373  
M391 M413 M510 M522 M530 M540 M640  
M650 M781 P431 P632 P633 V0 V020 V761**